

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 15 SEP 2004

WIPO

PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0401272

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest,

Magyarországon

2004. 06. 23. napján 21923/04 iktatószám alatt,

Eljárás véralvadásgátló hatóanyag kristályos polimorf módosulatának előállítására

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

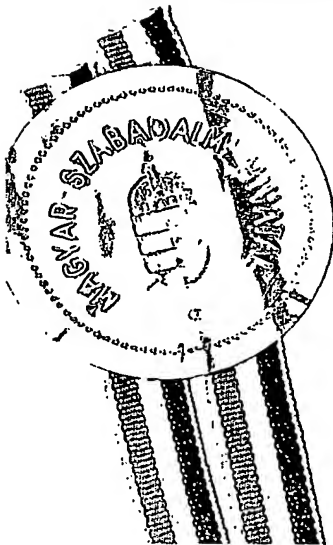
A bejelentés belső elsőbbsége: 2003.07.02.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2004. év 08. hó 03. napján

A kiadmány hitelélül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



P0401272

2004

2004-06-23

ELSŐBBSEGI PÉLDÁNY

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

ELJÁRÁS VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÓANYAG KRISTÁLYOS
POLIMORF MÓDOSULATÁNAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

EGIS Gyógyszergyár Rt. Budapest

Feltalálók:

| | | |
|--------------------------------|--------|----------|
| dr. Kótay Nagy Péter | 24 % | Vác |
| Dr. Simig Gyula | 17 % | Budapest |
| dr. Barkóczy József | 17 % | Budapest |
| Dr. Gregor Tamás | 12,5 % | Csömör |
| Farkas Béla | 9,5 % | Veszprém |
| Vereczkeyné dr. Donáth Györgyi | 7 % | Budapest |
| Dr. Nagy Kálmán | 6 % | Budapest |
| Dr. Körtvélyessy Gyuláné | 3 % | Budapest |
| Szent-Királyi Zsuzsanna | 4 % | Budapest |

Bejelentés napja: 2004. 06.23.

Belső elsőbbsége: 2003. 07. 02. (P0302028)

Találmányunk az (I) képlettel jellemzett clopidogrel-hidrogénszulfát [S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát] polimorf 1. típusú módosulatának új eljárással történő előállítására vonatkozik.

A S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát, - nemzetközi szabadneven (INN) clopidogrel-hidrogénszulfát – ismert vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus hatású gyógyszer.

A clopidogrel-hidrogénszulfátot először az EP 281 459 sz. európai szabadalomban ismertették. E szabadalomnak a HU 197 909 sz. magyar szabadalmi leírás felel meg. Ebben a szabadalomban a 182°C-os olvadásponttal és $[\alpha]_D^{20} = -51,61$ ($c = 2,044$ g/100 ml, metanol) optikai forgatással jellemezték. A kristályformáról a szabadalomban nem tettek említést. A clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf módosulatait először a FR 98/07464 sz. francia szabadalomban írták le. A leírásban a polimorf 1. módosulatot mint monoklin kristályformát írták le, röntgendiffrakciós felvétellel és infravörös spektrummal jellemezték. A polimorf 1. olvadáspontja 184°C-os és optikai forgatása $[\alpha]_D^{20} = +55,1^\circ$ ($c = 1,891$ / 100 ml, metanol). Ennek alapján azt állítják, hogy az EP 281 459 sz. európai szabadalomban ismertetett termék a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulata. A FR 98/07464 sz. francia szabadalom szerint a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 2. olvadáspontja 176°C és ortorombos kristályszerkeztű.

A polimorf 1. kristályformájú módosulatot a fenti szabadalom szerint úgy állítják elő, hogy a clopidogrel bázist acetonban oldják és ekvimoláris mennyiségű 80%-os kénsavat mérnek hozzá 20°C-on. Ezt követően az oldószer egy részét lepárolják, a maradékot 0-5°C közé hűtik, és szűréssel izolálják a terméket.

A polimorf 2. kristályformájú módosulatát úgy nyerték, hogy a polimorf 1. előállításánál képződött acetonos anyalúgot 40°C-os hőmérsékletnél hidegebb helyen tárolták 3-6 hónapon keresztül. A kivált kristályfrakció polimorf 2. módosulatként bizonyult.

A polimorf 2. kristályformájú módosulat előállítását a fenti szabadalom szerint úgy is elvégezhetik, hogy a clopidogrel bázist acetonban oldják és beoltással, vagy beoltás nélkül ekvimoláris mennyiségű 80%-os kénsavat mérnek hozzá 20°C-on. Ezt követően két órán keresztül forralják a reakcióelegyet és az oldószer egy részének lepárlása után a maradékot -5°C-ra hűtik, és szűrik, vagy a beoltott elegyet 20°C-on kevertetik, és szűréssel izolálják a terméket.

A WO 02/059128 sz. nemzetközi közrebocsátási irat szerint előállítható a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulata úgy is, hogy a clopidogrel bázist 0-5°C között háromszoros mennyiségű acetonban oldják, és koncentrált kénsavat mérnek az oldathoz, majd még egyszeres mennyiségű acetont adnak az elegyhez. 4 óra kevertetés után a polimorf 1. módosulatát izolálják, amelynek olvadáspontja 185°C.

A WO 03/051362 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban leírják, hogy a clopidogrel-hidrogénszulfát különböző oldószerekből kristályosítva, illetve oldatából bizonyos oldószerekkel kicsapatva számos különböző kristályformává alakulhat. A különböző polimorf módosulatokat ebben a leírásban római számokkal jelölik, amelyek közül a I. a jelen bejelentés polimorf 1., míg a II. a polimorf 2. módosulatának felel meg.

A leírás szerint a különböző oldószerekből történő átkristályosítások során a termodinamikailag kontrollált, stabilabb polimorf II. módosulat keletkezik. Egyetlen oldószer kivétel a felsoroltak közül, az izopropanol, amelyből átkristályosítva a polimorf IV. módosulat keletkezik.

Egészen más a helyzet, ha a clopidogrel-hidrogénszulfátot különböző oldószerekben felveszik, és bepárolják, majd egy másik oldószer hozzáadásával eldörzsölik, vagy a clopidogrel-hidrogénszulfát oldathoz

olyan oldószert adagolnak, ami lecsökkenti a termék oldhatóságát, így a clopidogrel-hidrogénszulfát kiválik az oldatból. Különböző típusú oldószereket és oldódást csökkentő szereket használva, egészen különböző polimorf módosulatokhoz jutnak. Az említett bejelentésben polimorf II. módosulat keletkezik, amennyiben a clopidogrel-hidrogénszulfát acetonnitriles oldatát dietiléterrel elegyítik. Ha hasonló eljárásban metanolból vagy acetontól választják le, akkor amorf, vagy polimorf I. termékhez jutnak. Polimorf I. termék előállításához a fenti irodalom szerinti eljárások mindegyike éter típusú oldószert használ oldhatóság csökkentő szerként, vagy a szárazra párolt clopidogrel-hidrogénszulfát eldörzsöléséhez.

A fenti példák alapján látszik, hogy a nem jósolható meg előre, hogy a clopidogrel-hidrogénszulfát a különböző oldószerekkel való kölcsönhatása alapján adott oldószer használata esetén milyen polimorf módosulatként válik le, vagy milyen módosulattá alakul át.

Napjainkban komoly igény merül fel a nagytisztaságú és morfológiailag egységes gyógyszerhatóanyagok előállítására. Egyrészt erre ösztönöznek a szigorodó gyógyszer törzskönyvezési követelmények, másrészt a különböző polimorfokat tartalmazó készítmények felszívódási tulajdonságaiban is jelentős eltérés lehet. Az originátor által gyártott tabletta a kezdeti időszakban a clopidogrel-hidrogénszulfát a polimorf 1. módosulattal tartalmazta. Az egyes polimorf módosulatoknak gyógyszer technológiai szempontból is eltérő lehet a tulajdonságuk. A morfológiailag egységes termékek szűrés és szállítási tulajdonsága állandó, a készítmény formulázásakor könnyebb betartani a megkövetelt szigorú minőségi jellemzőket. Gazdasági szempontból mind a hatóanyag mind a készítmény gyártás során előnyt jelent a technológiai folyamatok jobb kézben tarthatósága.

Felvetődött az igény, hogy előállítsunk olyan - morfológiailag egységes és megfelelő tisztaságú - clopidogrel-hidrogénszulfátot, amely megfelel

a gyógyszerkészítményeknél felhasználható hatóanyagokkal szemben támasztott követelményeknek.

Tapasztalataink ugyanis azt mutatták, hogy sem a FR 98/07464 sz. francia szabadalom szerinti, sem a WO 02/059128 sz. nemzetközi közrebocsátási irat szerinti eljárás megismétlésével nem oldható meg jól reprodukálható módon a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. kristálmódosulat előállítása. Noha a WO 03/051362 nemzetközi közrebocsátási iratban a polimorf 1. előállítására leírtak módszereket, a megoldás igen szűk keretet ad a felhasználható oldószerek körére. A reakció kivitelezésének módja adott esetben a polimorf 1 és az amorf módosulat keverékét is eredményezheti. Ez viszont nem kívánatos, mivel gyógyszer technológiai szempontból az egységes morfológiájú anyagoknak általában könnyebben kezelhetőek.

Célul tűztük ki, olyan eljárás kidolgozását, amely lehetővé teszi különböző oldószertípusok felhasználását egységes polimorf 1. módosulat előállítására.

Találmányunk tárgya eljárás clopidogrel-hidrogénszulfát [S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát] 1. típusú polimorf módosulatának előállítására oly módon, hogy

- a.) clopidogrel bázist valamely A-típusú oldószerben oldunk, kénsavat vagy adott esetben kénsav A vagy B-típusú oldószerrel képzett keverékét adjuk hozzá, az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatát szuszpenzióként tartalmazó valamely B-típusú oldószerrel elegyítjük,
- b.) a clopidogrel bázist valamely A és B-típusú oldószerek elegyében oldjuk, az oldathoz clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatát

adjuk, majd kénsavat vagy kénsav A vagy B-típusú oldószerrel képzett keverékét adjuk hozzá, majd a keletkező anyagtömeget az anyalúgtól elkülönítjük, adott esetben mossuk, szárítjuk.

Találmányunk alapja az a felismerés, hogy ha a clopidogrel-hidrogénszulfát megfelelő szerves oldószerrel képzett oldatának polaritását a polimorf 1. módosulatú oltókristály jelenlétében megfelelően változtatjuk meg egy másik szerves oldószer hozzáadásával, akkor meglepő módon nem az amorf módosulat vagy a termodinamikailag stabilabb polimorf 2. módosulat keletkezik, hanem a polimorf 1.

Ez azért nagyon meglepő, mert saját kísérleteink is azt mutatják, hogy a polimorf 2. módosulat képződése annyira kedvező folyamat, hogy polimorf 1. módosulatú oltókristály jelenléte esetén is a clopidogrel bázis kénsavval történő sóképzésénél a polimorf 2. módosulat keletkezik.

Ugyancsak ismert, hogy adott esetben a clopidogrel-hidrogénszulfát oldatának polaritását megváltoztatva különböző polimorf formák válnak le a használt oldószerektől függően. Azonban az meglepő, hogy találtunk olyan műszaki megoldást, amely több különböző oldószer típus használata esetén is lehetővé teszi a polimorf 1. módosulat reprodukálható előállítását.

Mindkét eljárás változat esetén az A-típusú oldószeren kevésbé poláris aprotikus, dipoláris aprotikus vagy protikus oldószert értünk. Kevésbé poláris aprotikus oldószeren előnyösen halogénezett oldószereket előnyösebben alifás halogénezett szénhidrogéneket, legelőnyösebben diklórmetánt értünk. Dipoláris aprotikus oldószeren előnyösen ketonokat, ketonként előnyösen rövid szénláncú alifás ketonokat,

legelőnyösebben acetont értünk. Protikus oldószerként 2-propanolt alkalmazunk.

B-típusú oldószerként apoláris oldószert vagy dipoláris aprotikus oldószert, apoláris oldószerként előnyösen éter vagy telített szénhidrogén típusú oldószereket, az éter típusúak közül előnyösebben dietilétert, tetrahidrofuránt, diizopropiléter, legelőnyösebben diizopropilétert, a szénhidrogén típusúak közül előnyösen ciklohexánt hexánt vagy heptánt alkalmazunk. Dipoláris aprotikus oldószerként előnyösen rövid szénláncú alifás észtereket, legelőnyösebben etilacetátot alkalmazunk.

Azt tapasztaltuk, hogy a polimorf 1. módosulatának előállítás az ismert eljárások használatával nehézségekbe ütközik. A szakember számára a WO 99/65915 sz. nemzetközi közrebocsátási irat példái azt mutatják, hogy a polimorf 2. módosulat előállítását célszerű oltókristály hozzáadásával segíteni, különben a polimorf 1. módosulat képződik. Ezek alapján feltételezhető, hogy a polimorf 1. módosulat könnyen előállítható, sőt megfelelő polimorf 1. oltókristály hozzáadásával nem is várható más eredmény.

Kísérleteink azt mutatják, hogy ennek ellenére, aceton és számos más oldószer, vagy oldószer keverék felhasználása esetén sem keletkezik a kívánt polimorf 1. módosulat, akár használunk polimorf 1. módosulatú oltókristályt, akár nem.

Az alábbi táblázatban szereplő példák jól illusztrálják, hogy a termodinamikailag stabilabb polimorf 2. keletkezése várható, ha a clopidogrel-hidrogénszulfátot a bázis szerves oldószerben készült oldatából sóképzéssel választjuk le. Az alábbi példák esetében a sót

közel ekvimoláris mennyiségű 96 tömeg%-os kénsav hozzáadásával nyertük.

| Kísérlet jele | Clopidogrel bázis mennyisége | Oldószer (mennyiség) | T _s | Oltókristály (mennyiség) | Termék polimorfiája |
|---------------|------------------------------|---|----------------|--------------------------|---------------------|
| CLP-142 | 38,6 g | aceton (119 ml) | 20°C | - | Polimorf 2. |
| CLP-144 | 38,6 g | aceton (119 ml) | 20°C | polimorf 1. (0,87g) | Polimorf 2. |
| CLP-130 | 38 g | aceton (330 ml) | 5°C | polimorf 1. (0,15g) | Polimorf 2. |
| CLP-188 | 27,8 g | diklórmétán (300 ml) | 15°C | polimorf 1. (0,15g) | Polimorf 2. |
| CLP-196 | 28,55g | etilacetát (78 ml) - aceton (172 ml) elegy | 15°C | polimorf 1. (0,15g) | Polimorf 2. |
| CLP-201 | 28 g | diklórmétán(200ml) - aceton (119 ml) elegy | 15°C | polimorf 1. (0,15g) | Polimorf 2. |
| CLP-208 | 36,9 | metiletilketon (300 ml) - aceton (119 ml) elegy | 15 °C | polimorf 1. (0,15g) | Polimorf 2. |

T_s A reakció elegy hőmérséklete a sóképzésnél.

A táblázatban szereplő példák egyikét a példák között, mint referenciát részletesen ismertetjük („A” összehasonlító példa).

A kinetikailag kontrollált polimorf 1. módosulathoz juthatunk a WO 03/051362 nemzetközi közrebocsátási irat szerint a clopidogrel-hidrogénszulfát szerves oldószerrel képzett oldatának polaritását megváltoztatva, a clopidogrel-hidrogénszulfát oldhatóságának csökkentésével. Kísérleti eredményeink azonban azt mutatják, hogy még a javasolt éter típusú polaritás csökkentő „B” oldószernek a hozzáadásával sem a kívánt polimorf 1. polimorf módosulatú termék képződik, hanem amorf.

Az alábbi példák esetében a sót közel ekvimoláris mennyiségű 96 tömeg%-os kénsav hozzáadásával nyertük.

| Példa jele | Clopidogrel bázis | „A” oldószer | Sóképzéskor alkalmazott hőmérséklet | „B” oldószer | Polimorfia |
|------------|-------------------|--|-------------------------------------|-----------------|------------|
| Amorf 1* | 32,2g | aceton | 10-15°C | diizopropiléter | Amorf |
| Amorf 2* | 32,2g | diklórmetán | 10-15°C | diizopropiléter | Amorf |
| Amorf 3** | 32,2g | izopropilalkohol és diizopropiléter elegye | 10-15°C | diizopropiléter | Amorf |

*A sóképzést a bázis „A” oldószerrel képzett oldatában hajtjuk végre.

** A bázis „A” oldószerrel képzett oldatát, a kénsavat tartalmazó „B” oldószerrel elegyítjük.

A táblázatban szereplő példák egyikét a példák között, mint referenciát részletesen ismertetjük („B” összehasonlító példa).

Ha azonban oltókristályt is tartalmaz a „B” oldószer, akkor clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. formában képződik. A módszerrel különböző típusú oldószerek oldatából, különböző típusú kicsapószerrel felhasználásával megbízhatóan a polimorf 1. módosulthoz lehet jutni. A jelen eljárás szerint clopidogrel bázisból, vagy más morfológiájú clopidogrel-hidrogénszulfátból kiindulva is a polimorf 1. módosulatú termékhez jutunk a jelen eljárás használatával.

A találmány szerinti eljárással (1. példa) clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatának szerkezetét az alábbi röntgen pordiffrakciós vizsgálattal igazoltuk:

Készülék: BRUKER D8 ADVANCED pordiffraktométer

Sugárzás: $\text{CuK}\alpha_1(\lambda=1.54060)$, $\text{CuK}\alpha_2(\lambda=1.54439)$)

Feszültség: 40 kV

Anódáram: 30 mA

Tartozékok: Göbel tükör

Soller rés

Alkalmazott standard reference anyag: SRM 675

Mica Powder (synthetic fluorophlogopite), serial number: 981307.

A mérés folyamatos Θ/Θ scan: 5° - 35.00° 2Θ

Lépés méret: 0.04°

Minta: sík felületű, porítatlan, szobahomérosékleten mérve és tárolva.

Az 1-es kristályformájú clopidogrel-hidrogénszulfát por alakban felvett röntgen-diffrakciós felvételét az alábbiakban adjuk meg.

A diffrakciós vonalak helyzete és a relatív intenzitások ($>5\%$)

| Peak | 2 th | D(hkl) | I(abs) | I(rel) | Peak | 2 th | D(hkl) | I(abs) | I(rel) |
|------|-----------------|--------|--------|--------|------|-----------------|--------|--------|--------|
| No. | [deg] | [Å] | [cps] | [%] | No. | [deg] | [Å] | [cps] | [%] |
| 1 | 9.19 | 9.6216 | 241 | 22.6 | 17 | 21.87 | 4.0614 | 143 | 13.4 |
| 2 | 10.87 | 8.1339 | 224 | 21.0 | 18 | 22.60 | 3.9308 | 93 | 8.7 |
| 3 | 11.49 | 7.6969 | 152 | 14.2 | 19 | 23.17 | 3.8357 | 1068 | 100 |
| 4 | 13.80 | 6.4143 | 71 | 6.6 | 20 | 23.43 | 3.7937 | 173 | 16.2 |
| 5 | 14.38 | 6.1532 | 137 | 12.8 | 21 | 23.84 | 3.7294 | 196 | 18.4 |
| 6 | 14.81 | 5.9772 | 198 | 18.5 | 22 | 24.41 | 3.6434 | 73 | 6.9 |
| 7 | 15.24 | 5.8083 | 156 | 14.6 | 23 | 25.52 | 3.4875 | 356 | 33.3 |
| 8 | 15.49 | 5.7169 | 193 | 18.1 | 24 | 25.95 | 3.4314 | 100 | 9.3 |
| 9 | 16.32 | 5.4285 | 53 | 5.0 | 25 | 26.54 | 3.3553 | 96 | 9.0 |
| 10 | 17.95 | 4.9386 | 121 | 11.3 | 26 | 27.35 | 3.2587 | 95 | 8.9 |
| 11 | 18.28 | 4.8498 | 103 | 9.7 | 27 | 28.47 | 3.1323 | 83 | 7.8 |
| 12 | 18.49 | 4.7940 | 133 | 12.5 | 28 | 28.92 | 3.0849 | 165 | 15.4 |
| 13 | 18.97 | 4.6758 | 170 | 15.9 | 29 | 30.76 | 2.9043 | 131 | 12.3 |
| 14 | 19.65 | 4.5136 | 119 | 11.1 | 30 | 32.64 | 2.7412 | 57 | 5.3 |
| 15 | 20.54 | 4.3203 | 315 | 29.5 | 31 | 32.94 | 2.7172 | 73 | 6.9 |
| 16 | 21.59 | 4.1127 | 130 | 12.2 | | | | | |

Az eljárás egyik nagy előnye, hogy a technika eddigi állásánál szélesebb körből lehet kiválasztani az adott technológiai sorhoz leginkább megfelelő oldószert és a termék megbízhatóan tiszta polimorf 1. módosulatú lesz.

Példaként említjük, hogy a diklórmétán alkalmazása „A” típusú oldószerként nagyon előnyös, mivel a rezolválásnál képződő kámforszulfonsavas só megbontásakor diklórmétánnal lehet extrahálni a felszabaduló clopidogrel bázist, és jelen eljárással az oldószer lecserélése nélkül kaphatjuk meg a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatú terméket. Ezáltal a technológiai idő és a vegyszerköltség is csökken.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátoznánk:

1. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulat előállítása:

32,2 g clopidogrel bázist 130 ml acetonban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 10-15°C-ra, majd hozzáadunk 10,2 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 1000 ml diizopropiléter és 10 g clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatának szuszpenziójához 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk, majd öt napig 50°C-on szárítjuk. Így 48 g (90,5%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Hz, J₁=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

2. példa:**Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulat előállítás:**

32,2 g clopidogrel bázist 200 ml diklórmetánban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 0°C-ra, majd hozzáadunk 9,7 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 850 ml diizopropiléter és 10 g clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatának szuszpenziójához 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk, majd öt napig szobahőmérsékleten szárítjuk. Így 47 g (88,1%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Hz, J₁=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

3. példa:**Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulat előállítás:**

32,2 g clopidogrel bázist 140 ml 2-propanolban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 10-15°C-ra, majd hozzáadunk 10,2 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 850 ml diizopropiléter és 10 g clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatának szuszpenziójához 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk, majd öt napig

szobahőmérsékleten szárítjuk. Így 49 g (92,8%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J1=1.8 Hz, J1=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

4. példa:

860 ml diizopropiléter és 140 ml izopropanol elegyében feloldunk 32,2 g clopidogrel bázist, majd a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatából 10 g-ot adunk az elegyhez és a szuszpenziót 0°C hőmérsékletre hűtjük. Ezután keverés közben 15-20 perc alatt a reakcióelegybe csepegtetjük 10,2 g 96%-os kénsav 50 ml diizopropiléterrel képzett elegyét. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, a kristályokat 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk, majd öt napig szobahőmérsékleten szárítjuk. Így 49 g (92,8%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J1=1.8 Hz, J1=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

5. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulat előállítás:

32,2 g clopidogrel bázist 200 ml diklórmétánban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 0°C-ra, majd hozzáadunk 9,7 g 96%-os

kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 850 ml ciklohexán és 10 g clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatának szuszpenziójához 8-10°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 8-10°C hőmérsékleten, majd a reakcióelegyet szűrjük, a kristályos terméket 2x100 ml hideg ciklohexánnal mossuk, majd öt napig szobahőmérsékleten szárítjuk. Így 49 g (92,8 %) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Hz, J₁=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

6. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulat előállítás:

32,2 g clopidogrel bázist 200 ml diklórmétánban oldunk, majd 0°C-on hozzáadunk 10,2 g 96%-os kénsavat. A kapott elegyet 20°C-on hozzácsepegtetjük 1000 ml etilacetát és 10 g clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatának szuszpenziójához keverés közben 30 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még 15 percen át kevertetjük, szűrjük, a kristályos terméket 2x100 ml hideg etilacetáttal mossuk, majd szárítjuk. Így 44,5 g (82 %) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Hz, J₁=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

Összehasonlító példák:

„A” összehasonlító példa

Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 2. módosulat előállítás

(CLP-130)

38,4 g clopidogrel bázist 119 ml acetonban oldunk. Az oldatot egy 500 ml térfogatú, változtatható fordulatszámú anker keverővel ellátott, duplikált falú SCHMIZO típusú berendezésbe öntjük. A berendezéshez egy LAUDA RE-306 típusú programozható termosztátot kapcsolunk, amellyel pontos hőfoktartás vagy valamilyen hűtési vagy fűtési program futtatása biztosítható. A termosztát segítségével az oldat hőmérsékletét 6°C-ra állítjuk. Hozzámérünk 1.0 g polimorf 1. módosulatú clopidogrel-hidrogénszulfátot. Ezután 5 perc alatt becepegtettük a 6 ml cc. kénsavat úgy, hogy a reakció elegy hőmérséklete ne emelkedjék 10°C fölé. A kristályos szuszpenziót további 4,5 órán át kevertetjük, 5°C-on, majd szűrjük, hideg acetonnal mossuk, 24 órán keresztül 40°C-on szárítjuk.

Termelés: 40, 09 g (80%) (polimorf 2. módosulat)

„B” összehasonlító példa

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítás

32,2 g clopidogrel bázist 140 ml diklórmétánban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 10-15°C-ra, majd hozzáadunk 10,2 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácepegtetjük 850 ml diizopropiléterhez 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk.

Így 39 g (92,8%) címszerinti terméket kapunk. (Amorf módosulat)

Szabadalmi igénypontok:

- 1. Eljárás az (I) képletű clopidogrel-hidrogénszulfát [S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát] 1. típusú polimorf módosulatának előállítására azzal jellemezve, hogy**
 - a.) clopidogrel bázist valamely A-típusú oldószerben oldunk, kénsavat vagy adott esetben kénsav A vagy B-típusú oldószerrel képzett keverékét adjuk hozzá, majd az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot adott esetben clopidogrel-hidrogénszulfát 1. típusú polimorf módosulatának jelenlétében valamely B-típusú oldószerrel elegyítjük, vagy**
 - b.) clopidogrel bázist valamely A- és B-típusú oldószer elegyében oldunk, az oldathoz adott esetben clopidogrel-hidrogénszulfát 1. típusú polimorf módosulatát adjuk, majd kénsavat vagy kénsav A vagy B-típusú oldószerrel képzett keverékét adjuk hozzá,**
majd a keletkező anyagtömeget az anyalúgtól elkülönítjük, és szárítjuk.
- 2. Az 1. igénypontok bármelyike szerint eljárás azzal jellemezve, hogy A-típusú oldószerként kevésbé poláris aprotikus, dipoláris aprotikus vagy protikus oldószert alkalmazunk.**
- 3. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy poláris aprotikus oldószerként előnyösen halogénezett oldószert, dipoláris aprotikus oldószerként előnyösen ketonokat alkalmazunk.**
- 4. A 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy halogénezett oldószerként előnyösen klórozott alifás szénhidrogéneket, legelőnyösebben diklórmétánt, ketonként rövid szénláncú alifás ketonokat, legelőnyösebben acetont alkalmazunk.**

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy B-típusú oldószerként aprotikus, dipoláros aprotikus vagy apoláris oldószert alkalmazunk.
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy aprotikus oldószerként előnyösen éter típusú oldószereket, alkalmazunk.
7. A 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy éter típusú oldószerként előnyösen dietilétert, tetrahidrofuránt, diizopropiléter, legelőnyösebben diizopropilétert alkalmazunk.
8. Az 5. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy apoláris oldószerként előnyösen telített szénhidrogén típusú oldószert, előnyösen ciklohexánt, hexánt vagy heptánt alkalmazunk.
9. Az 5. igénypont szerinti eljárás szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy B-típusú oldószerként dipoláris aprotikus, előnyösen észter típusú oldószereket, legelőnyösebben etilacetátot alkalmazunk.
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy clopidogrel bázist diklórmétánban oldunk, az elegyet kevertetés közben 0°C-ra hűtjük és 96%-os kénsavat adunk hozzá, majd az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot clopidogrel-hidrogénszulfát 1. típusú polimorf módosulatát szuszpenzióként tartalmazó ciklohexánhoz csepegtetjük 8-10°C-on, majd a keletkező anyagtömeget az anyalúgtól elkülönítjük, és szárítjuk.
11. Az 1. igénypont szerinti eljárás szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy clopidogrel bázist diklórmétánban oldunk, az elegyet kevertetés közben 0°C-ra hűtjük és 96%-os kénsavat adunk hozzá, majd az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot clopidogrel-hidrogénszulfát 1. típusú polimorf módosulatát szuszpenzióként tartalmazó etilacetáthoz csepegtetjük 20°C-on,

majd a keletkező anyagtömeget az anyalúgtól elkülönítjük, és szárítjuk.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.



(39)

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Orbán István".

Dr. Orbán István
vezérigazgató

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Blaskó Gábor".

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

A small handwritten mark or signature at the bottom left of the page, consisting of a few strokes.

0401272

1999

**ELJÁRÁS VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÓANYAG KRISTÁLYOS
POLIMORF MÓDOSULATÁNAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

A bejelentés napja: 2004.06.23.

Belső elsőbbsége: 2003. 07. 02.

K I V O N A T

A találmány új javított eljárás S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-di-hidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatának előállítására.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.



(39)

**Dr. Orbán István
vezérigazgató**

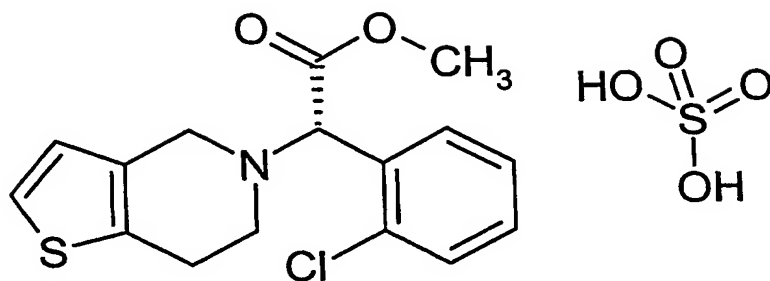
**Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató**

90401272

01900

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

1/1



I.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)



Dr. Orbán István
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

3